

糸球体内皮下 IgA 沈着を伴った bevacizumab による血栓性微小血管障害の 1 例

富田真弓 落合美由希 朱 星華 山内佳子
志原広美 緒方愛衣 藤澤奈央 矢内佑子
鎌田 正 家原典之

A case of thrombotic microangiopathy with glomerular subendothelial IgA deposition due to bevacizumab

Mayumi TOMITA, Miyuki OCHIAI, Seika SHU, Yoshiko YAMAUCHI, Hiromi SHIHARA, Ai OGATA,
Nao FUJISAWA, Yuko YANAI, Tadashi KAMATA, and Noriyuki IEHARA

Department of Nephrology, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan

要 旨

血管内皮成長因子(VEGF)阻害薬である bevacizumab は種々の癌に適応が認められているが、副作用として蛋白尿が 21~64% と高頻度に報告されている。今回、bevacizumab 投与後に腎障害を呈し、糸球体内皮下に IgA 沈着を伴う血栓性微小血管障害(TMA)を認めた症例を経験したので報告する。

症例は 57 歳、女性。進行性乳癌に対し 2012 年 10 月から bevacizumab の投与が開始され、その約 1 カ月後から尿蛋白と上皮円柱を認めるようになった。血清クレアチニン(Cr)は 0.7~0.8 mg/dL で推移していたが、2013 年 6 月から上昇し 9 月には 1.3 mg/dL となったため投薬が中止された。その後も腎機能悪化が続くため当科を紹介受診、10 月に腎生検を施行した。生検時、尿蛋白 1.3 g/g・Cr、血清 Cr 1.6 mg/dL で血清 IgA は 430 mg/dL と高値を呈していた。組織所見として糸球体係蹄腔の狭小化や基底膜二重化といった TMA の特徴に加え、糸球体内皮下に IgA の強い沈着、糸球体内に CD68 陽性細胞の浸潤を認めた。臨床経過も合わせて bevacizumab による腎障害と診断し、薬剤を中止したまま経過観察としたところ、11 月には上皮円柱は消失し尿蛋白は 0.62 g/g・Cr に減少した。腎機能については血清 Cr 1.3 mg/dL 前後の軽度高値が持続しているが、悪化は認めていない。血清 IgA は徐々に低下し、2014 年 4 月には 289 mg/dL まで減少した。

Bevacizumab による TMA における糸球体への IgA 沈着はほかにも複数の報告があり、IgA 腎症との鑑別が重要である。最近、bevacizumab の添付文書の「重大な副作用」の項に TMA が追記されたことも踏まえ、腎臓専門医として熟知すべき薬剤性腎障害と考えられた。

Bevacizumab, an inhibitor of vascular endothelial growth factor, is approved for the treatment of various cancers, but the incidence of proteinuria as a side effect has been reported to be 21~64%. We report a case of renal impairment due to thrombotic microangiopathy (TMA) accompanied with glomerular subendothelial deposition of IgA resulting from bevacizumab administration.

A 57-year-old female with advanced breast cancer, to whom bevacizumab had been administered from October 2012, developed proteinuria and epithelial casts in her urine about a month later. Serum creatinine remained at 0.7~0.8 mg/dL until June 2013, but gradually increased to 1.3 mg/dL in September. She was referred to our hospital because her renal function had not improved despite termination of bevacizumab, and a renal biopsy was performed in October. At that time, the levels of proteinuria, serum creatinine and serum IgA were high at 1.3 g/g・

Cr, 1.6 mg/dL and 430 mg/dL, respectively. Histological examinations showed prominent IgA deposits in the sub-endothelial area and glomerular infiltration of CD68 positive cells in addition to features of TMA, such as narrowed glomerular capillary lumina and double contours of the basement membranes. In consideration of her clinical history, a diagnosis of bevacizumab-induced TMA was made. Through follow-up care without readministration of bevacizumab, epithelial casts in her urine disappeared, and proteinuria decreased to 0.62 g/g · Cr in November. Serum creatinine remains high at around 1.3 mg/dL, but has not elevated further. Serum IgA gradually decreased and reached 289 mg/dL in April 2014.

TMA due to bevacizumab described in several other reports was also accompanied by glomerular IgA deposition, thus a differential diagnosis of IgA nephropathy is required. TMA was recently added to a section of “significant adverse effects” in the package insert of bevacizumab. Nephrologists should be fully aware of this drug-induced nephropathy.

Jpn J Nephrol 2014 ; 56 : 000-000.

Key words : bevacizumab, vascular endothelial growth factor, thrombotic microangiopathy, IgA, CD68

緒言

癌に対する近年の分子標的治療薬の発展は目覚ましく、血管内皮成長因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)阻害薬である bevacizumab は、腫瘍組織の血管新生抑制効果を有することから種々の癌に適応が認められている。しかしながら有害事象として、血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)による腎障害をきたしうることとはあまり知られていない。最近になり死亡例もみられたことから、2013年10月に添付文書に「重大な副作用」としてTMAが追記され注意喚起された。今回、bevacizumab投

与により糸球体内皮下にIgA沈着を伴うTMAを呈した症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症例

患者：57歳，女性

主訴：腎機能低下

既往歴，家族歴，生活歴：特記すべきことなし

現病歴：2001年7月右進行性乳癌に対し右乳房全摘術および腋下线リンパ節郭清術を施行された。その後種々の抗腫瘍薬を投与されたが、治療効果十分でなく遠隔転移が出現

Table Laboratory findings

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Glucose	(-)	TP	7.9 g/dL	IgG	1,338 mg/dL
Protein	(2+)	Alb	3.5 g/dL	IgA	430 mg/dL
Occult blood	(-)	T-bil	0.5 mg/dL	IgM	64 mg/dL
RBC	1~4/HPF	AST	28 IU/L	CH50	>60 U/mL
WBC	10~19/HPF	ALT	15 IU/L	C3	147 mg/dL
Granular casts	1~9/WF	LDH	203 IU/L	C4	38 mg/dL
Epithelial casts	1~9/WF	CPK	64 IU/L	ANA	<40
Protein/Cr	1.3 g/g·Cr	Cr	1.59 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 EU
		BUN	20.9 mg/dL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
Protein excretion	0.46 g/day	UA	3.5 mg/dL	Anti-GBM antibody	2.0 U/mL
Renal function		Na	128 mEq/L		
24h Ccr	41.7 mL/min	K	4.7 mEq/L	Coagulation	
		Cl	96 mEq/L	PT	11.2 sec
Blood cell count		Ca	9.1 mg/dL	APTT	35.6 sec
WBC	7,600/ μ L	CRP	6.31 mg/dL		
RBC	307×10^4 / μ L				
Hb	9.7 g/dL				
Ht	28.2 %				
Plt	38.2×10^4 / μ L				

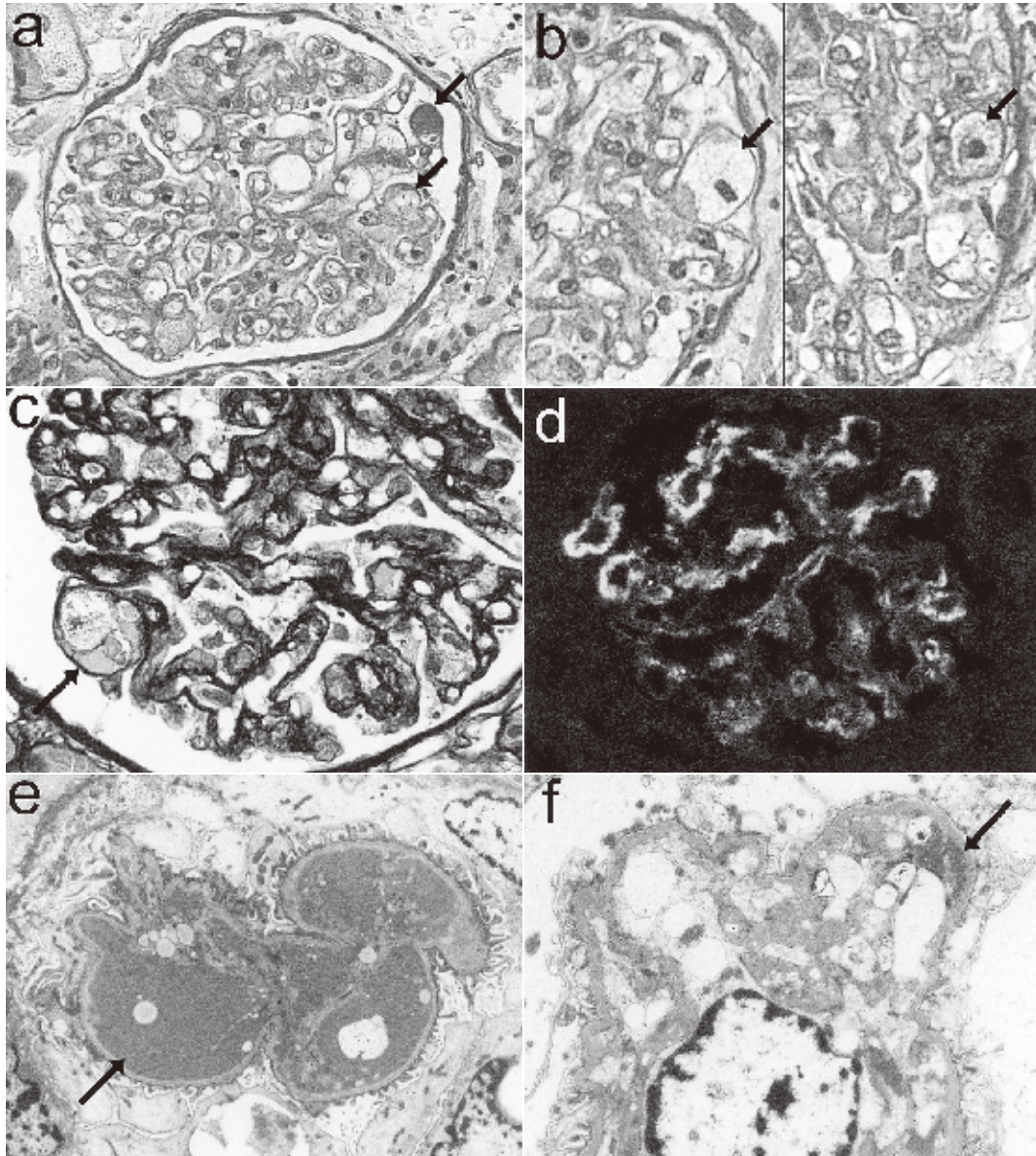


Fig. 1 Renal biopsy findings

- a : Narrowed glomerular capillary lumina with deposits (arrows) along the capillary walls can be observed. (PAS staining, original magnification $\times 400$)
- b : Some cells with clear or granular large cytoplasm infiltrated the glomeruli (arrows). (PAS staining, original magnification $\times 400$)
- c : Glomerular subendothelial area is widened and contains red blood cells (arrow). Double contours of basement membranes can also be seen. (PAM staining, original magnification $\times 400$)
- d : Immunofluorescence microscopy shows granular glomerular wall staining for IgA.
- e : Electron microscopy of the glomerulus shows massive electron-dense material in capillary lumina (arrow). (original magnification $\times 5,000$)
- f : Electron microscopy of the glomerulus shows subendothelial electron-dense deposition (arrow). (original magnification $\times 5,000$)

し、2012年10月上旬から bevacizumab と paclitaxel の投与が開始された。両剤開始以前には尿検査は行われていなかった。2012年11月中旬から定性にて1+から3+の尿蛋

白と上皮円柱を認めるようになった。尿潜血は常に陰性であった。血清クレアチニン(Cr)値は0.7~0.8 mg/dL で推移していたが、2013年6月から徐々に上昇し、9月下旬には

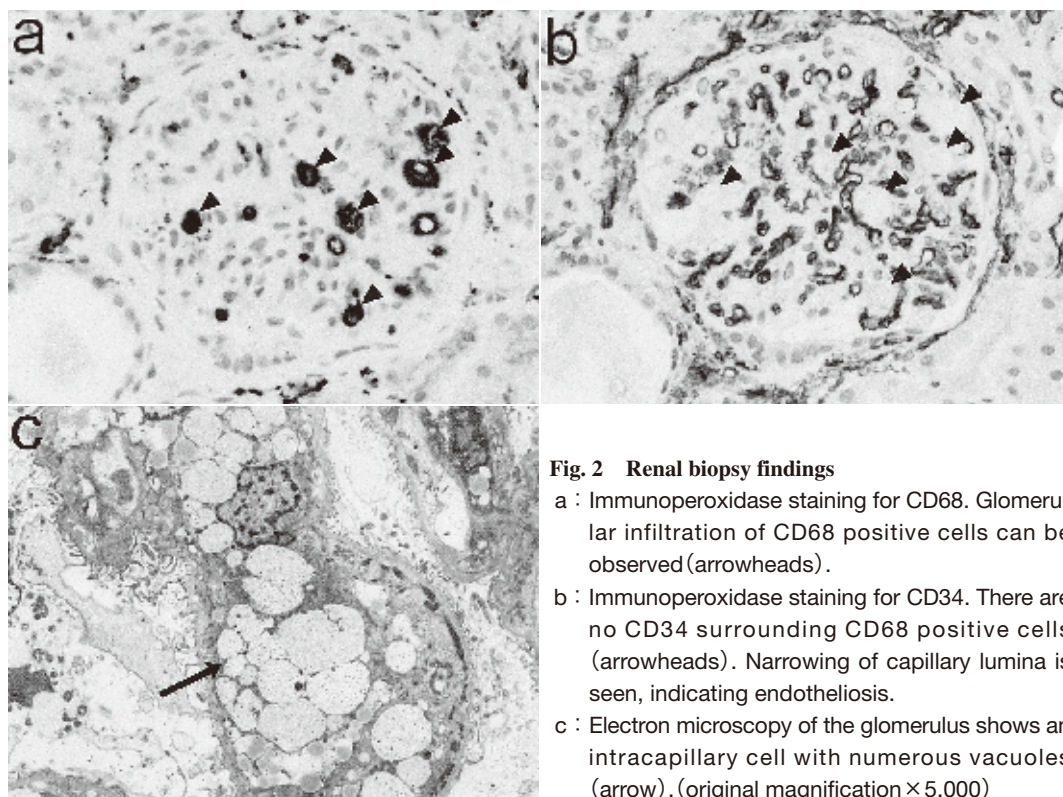


Fig. 2 Renal biopsy findings

- a : Immunoperoxidase staining for CD68. Glomerular infiltration of CD68 positive cells can be observed (arrowheads).
- b : Immunoperoxidase staining for CD34. There are no CD34 surrounding CD68 positive cells (arrowheads). Narrowing of capillary lumina is seen, indicating endotheliosis.
- c : Electron microscopy of the glomerulus shows an intracapillary cell with numerous vacuoles (arrow). (original magnification $\times 5,000$)

1.3 mg/dL となったため、bevacizumab, paclitaxel ともに中止された。この時点までに bevacizumab 10 mg/kg が計 22 回投与された。中止後も腎機能の悪化が続くため当科紹介受診、10 月下旬に腎生検目的で入院となった。

入院時現症：意識清明。血圧 101/70 mmHg, 脈拍 90 回/分・整, 体温 37.1 度。身長 155 cm, 体重 46.6 kg。眼瞼結膜に貧血あり。心肺腹部に異常認めず。両下肢に軽度圧痕を伴う浮腫あり。

腎生検時検査所見 (Table)：随時尿にて尿蛋白 2+ (1.3 g/g・Cr), 尿潜血陰性, 顆粒円柱および上皮円柱を認めた。蓄尿検査にて尿蛋白 0.46 g/日であった。血清 Cr 1.59 mg/dL, Ccr 41.7 mL/min と腎機能低下がみられた。正球性正色素性貧血を認めたが, 破碎赤血球や LDH の上昇などの溶血を示唆する所見はなかった。血清 IgA が 430 mg/dL と高値を呈していた。

腎生検所見 (Fig. 1, 2)：光顕に供された標本には糸球体は 14 個観察され, 2 個が全節性硬化に陥っていた。他の糸球体には内皮下に半球形ないし三日月形の沈着物を認め (Fig. 1a, c 矢印), 係蹄内腔の狭小化が見られた。係蹄壁の一部には double contour を認めた (Fig. 1c)。糸球体内には淡明ないし PAS 弱陽性の顆粒状の細胞質をもった細胞の浸潤を認めた (Fig. 1b 矢印)。明らかな糸球体外の血管病変はな

く, 間質の線維化は軽度でごく一部に尿細管萎縮を認めた。蛍光抗体法では糸球体係蹄壁主体に強い顆粒状の IgA (Fig. 1d) および C3 沈着を認めた。IgG, IgM も IgA と同様のパターンであったが弱く染色され, C1q は陰性であった。電顕では糸球体係蹄腔を占める electron dense deposit (Fig. 1e 矢印) および内皮下の deposit (Fig. 1f 矢印) を認めた。光顕, 電顕ともに明らかな血栓は見られなかった。抗 CD68 抗体で染色したところ, 糸球体への CD68 陽性細胞の浸潤を認めたが (Fig. 2a), これらの細胞の周囲は CD34 陰性であった (Fig. 2b)。CD34 の染色パターンから, 係蹄内腔の狭小化には内皮下沈着物・細胞浸潤に加えて内皮細胞の膨化も寄与していると考えられた。また, 電顕にて細胞質に多数の空胞様所見を持つ細胞が糸球体係蹄内からメサンギウムに認められた (Fig. 2c)。

経過：特徴的な腎生検所見と経過から bevacizumab による腎障害と診断したが, すでに bevacizumab は中止されており高血圧も認めなかったため, 経過観察とした。薬剤中止から約 1 カ月後の 10 月下旬以降には尿所見の改善がみられるようになり, 上皮円柱消失, 11 月中旬には尿蛋白 1+ (0.62 g/g・Cr) に減少した。12 月中旬に paclitaxel の投与が再開されたが, その後も明らかな尿所見の増悪なく経過している。腎機能については, bevacizumab 中止 7 カ月後

の時点で血清 Cr 1.3 mg/dL 前後の軽度高値が持続しているが、悪化は認めていない。血清 IgA 値は徐々に低下し、2014 年 4 月中旬には 289 mg/dL にまで減少した。乳癌については 1 月に PET 検査が行われたが、既知の転移巣の進行や新規転移病変の出現は認めていない。

考 察

Bevacizumab は VEGF に対するモノクローナル抗体であり、腫瘍組織の血管新生を抑制するため、進行性の肺癌、大腸癌、乳癌などの治療に用いられている。主な副作用として骨髄抑制、出血、高血圧以外に用量依存性に蛋白尿があることが知られており、21~64% と高い頻度が報告されている^{1,2)}。腎生検が行われた例での組織型は TMA の報告が多い³⁾。TMA とは、細小動脈や毛細血管に血栓を生じる疾患群であり、内皮細胞障害を本態として、凝固線溶系の亢進、補体の活性化などを介し、血管透過性の亢進・血栓形成が惹起され、その結果、臓器障害を含むさまざまな病変が発生する。典型例では溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全の 3 徴が認められるが、必ずしもこれらすべての所見が揃うわけではない。溶血性尿毒症症候群と ADAMTS13 活性低下が関連する血栓性血小板減少性紫斑病が代表的疾患であるが、ほかにも薬剤、移植後、妊娠、全身性エリテマトーデス、悪性高血圧に伴うものなどがあり、成因は多岐にわたる。抗 VEGF 療法による TMA は、糸球体足細胞から内皮細胞への VEGF 供給が妨げられることで、毛細血管の維持・修復機能が破綻した結果であると考えられており⁴⁾、胎盤から放出された可溶性 fms 様チロシンキナーゼ 1 が VEGF を阻害することで発症する妊娠高血圧腎症と同様の機序が想定されている^{5,6)}。対策として、蛋白尿が軽度の場合にはレニン・アンジオテンシン系阻害薬を併用して慎重に経過をみるのが提案されているが、有効な治療法は確立しておらず、高度蛋白尿や腎機能障害を示す場合には VEGF 阻害薬の中止が推奨されている^{3,7)}。多くの例で休薬により蛋白尿および腎機能の改善が得られているが、投与中止後もネフローゼ域の蛋白尿が持続し、透析や死亡に至った例もある⁷⁾。本症例は bevacizumab による腎限局型 TMA と診断したが、その理由として、bevacizumab 投与開始後に蛋白尿、上皮円柱と腎機能障害が出現し、腎生検にて係蹄腔の狭小化や基底膜の二重化、内皮下の IgA 沈着といった bevacizumab で報告された TMA の所見があり、投与中止後に尿所見の改善がみられたこと、併用されていた paclitaxel による TMA の報告例はないこと、

TMA の原因となるような感染症の既往や膠原病の所見はなかったことがあげられる。bevacizumab による TMA で糸球体係蹄内の血栓の有無について言及している 7 症例^{4,8~10)}のうち血栓が認められたとする報告は 2 症例のみであり⁴⁾、本症例でも明らかな血栓の所見はなかった。腎機能は bevacizumab 中止から半年以上経過してから改善したという報告もあり⁸⁾、本症例でも腎機能障害が遷延している。

本症例では他の原因による TMA では通常みられない IgA 優位の糸球体係蹄内皮下沈着を認めたが、ほかにも bevacizumab による TMA で IgA 沈着に関する報告が散見される^{4,8~10)}。障害された係蹄壁に IgA が非特異的にトラップされた可能性をあげた文献があるが⁹⁾、bevacizumab は消化管粘膜の透過性を亢進させると報告されていることから¹¹⁾、この結果、IgA が過剰に分泌され障害された係蹄壁を通過して内皮下領域に沈着したのではないかと推定している文献もある¹⁰⁾。本症例でも、腎障害発症時に血清免疫グロブリン中 IgA のみが高値を示したことから同様の機序が考えられた。IgA 腎症はメサンギウム領域だけでなく内皮下領域にも IgA 沈着が認められる場合がある^{12,13)}ため鑑別診断上問題となるが、bevacizumab による TMA では IgA 腎症と異なり、血尿の程度が軽いこと^{8,9)}、増殖性病変や IgA 沈着の主座がメサンギウム領域でないこと^{4,9)}、bevacizumab 中止により尿所見が改善すること^{4,9,10)}から、鑑別可能と考えられる。

CD34 は血管内皮細胞のマーカーであり、CD68 はライソゾームの膜糖蛋白で単球/マクロファージのマーカーである。本症例の糸球体内には複数の CD68 陽性細胞の浸潤がみられた。これらは光顕で認めた淡明で豊富な細胞質をもつ細胞や電顕で認めた多数の空胞を持つ細胞と考えられるが、周囲を CD34 陽性細胞で取り囲まれていないため、通常の糸球体毛細血管腔ではなく内皮下腔やメサンギウムへ浸潤していることが示唆される。TMA 病変に対して CD34, CD68 を同時染色した報告はわれわれの知る限りないが、単球の浸潤は内皮下沈着物を伴う糸球体疾患で高率にみられるとする報告¹⁴⁾と合致しており、妊娠高血圧腎症でみられる泡沫化単球¹⁵⁾と同様に、局所で沈着物の処理を行っている¹⁶⁾と推定される。単球は貪食作用を持つのみならず、各種の炎症性サイトカイン、活性酸素を産生・放出することが知られているが¹⁷⁾、近年、活性化マクロファージには炎症性作用を有し組織障害にかかわる古典的な M1 型と、抗炎症作用を有し組織修復にかかわる M2 型の 2 つのサブセットが存在することが明らかになった^{18,19)}。今

後、多数の症例で M1/M2 マクロファージ解析を行うことにより bevacizumab による TMA 病変の機序の解明や、より有効な治療法の選択が可能となることが期待される。

結 語

Bevacizumab による TMA から腎機能障害をきたした 1 例を経験した。添付文書の改訂に伴い bevacizumab 使用中の科から腎臓内科へのコンサルテーションが増えると予想され、腎臓専門医として熟知すべき腎障害と思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005 ; 69 (Suppl 3) : 25-33.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 427-434.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria : Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010 ; 46 : 439-448.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-1136.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 649-658.
- Müller-Deile J, Schiffer M. Renal involvement in preeclampsia : similarities to VEGF ablation therapy. *J Pregnancy* 2011. Epub 2010 Dec 23.
- Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1381-1389.
- Ronccone D, Satoskar A, Nadasdy T, Monk JP, Rovin BH. Proteinuria in a patient receiving anti-VEGF therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 ; 3 : 287-293.
- Stokes MB, Erazo MC, D'Agati VD. Glomerular disease related to anti-VEGF therapy. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1487-1491.
- Yahata M, Nakaya I, Sakuma T, Sato H, Aoki S, Soma J. Immunoglobulin A nephropathy with massive paramesangial deposits caused by anti-vascular endothelial growth factor therapy for metastatic rectal cancer : a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2013 ; 6 : 450.
- Melichar B, Hyspler R, Kalábová H, Dvorák J, Tichá A, Zadák Z. Gastroduodenal, intestinal and colonic permeability during anti-cancer therapy. *Hepatogastroenterology* 2011 ; 58 : 1193-1199.
- Yoshimura M, Kida H, Abe T, Takeda S, Katagiri M, Hattori N. Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 9 : 404-409.
- Lee HS, Choi Y, Lee JS, Yu BH, Koh HI. Ultrastructural changes in IgA nephropathy in relation to histologic and clinical data. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 880-886.
- Magil AB, Wadsworth LD, Loewen M. Monocytes and human renal glomerular disease. A quantitative evaluation. *Lab Invest* 1981 ; 44 : 27-33.
- 荻野宗次郎. 純粹妊娠中毒症における腎糸球体病変の超微形態学的検討. *日腎会誌* 1999 ; 41 : 413-429.
- Magil AB, Wadsworth LD. Monocytes in human glomerulonephritis. An electron microscopic study. *Lab Invest* 1981 ; 45 : 77-81.
- Atkins RC. Macrophages in renal injury. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : xlv-xlvi.
- 池住洋平, 鈴木俊明, 唐澤 環, 長谷川博也, 内山 聖. 慢性糸球体腎炎における活性化マクロファージ. *日腎会誌* 2010 ; 23 : 134-140.
- Wang Y, Harris DC. Macrophages in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 21-27.